

Untersuchungen
über die Aktivität der Cholinesterase
im Serum bei Kindern

von

Günter Chrobok

aus

Stadt- Olbersdorf/Sudeten

Aus der Kinderklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

Untersuchungen über die Aktivität der Cholinesterase im Serum bei Kindern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Günter Chrobok

aus

Stadt- Oibersdorf/Sudeten

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Friedrich- Alexander- Universität Erlangen- Nürnberg



Dekan:	Prof. Dr. med.dent. A. Kröncke
Referent:	Priv. Doz. Dr. med. F.C. Sitzmann
Correferent:	Prof. Dr. med. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung:	31. 7. 1969
-----------------------------	-------------

Meinung

1) Einleitung

- 2) Gedanke über die Wichtigkeit der
Körperhaltung und die Bedeutung
der Muskulatur
- 3) Muskeln und Bewegung

4) Zusammenfassung und Schluss

- 5) Ziel der Arbeit: Klarheit, Verständlichkeit
6) Zusammenfassung der Ergebnisse

**Meinem lieben Vater
in Dankbarkeit gewidmet**

7) Zusammenfassung

- 8) Ziel der Arbeit: Klarheit, Verständlichkeit
9) Zusammenfassung der Ergebnisse
10) Ziel der Arbeit: Klarheit, Verständlichkeit
11) Zusammenfassung der Ergebnisse
12) Ziel der Arbeit: Klarheit, Verständlichkeit
13) Zusammenfassung der Ergebnisse
14) Ziel der Arbeit: Klarheit, Verständlichkeit
15) Zusammenfassung der Ergebnisse

16) Zusammenfassung

- 17) Ziel der Arbeit: Klarheit, Verständlichkeit
18) Zusammenfassung der Ergebnisse



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546305_0011

Übersicht

A) Einleitung

- 1) Überblick über die Wirkungsweise der Serumcholinesterase und ihre Aktivitätsänderung bei Krankheiten
- 2) Thematik und Fragestellung

B) Untersuchungsgut und Methodik

- 1) Zahl und Alter der Kinder, Krankengut
- 2) Bestimmung der Serumcholinesterase
 - a) Prinzip
 - b) Materialbedarf
 - c) Bestimmungsansatz
 - d) Berechnung der Enzymaktivität
 - e) Statistische Berechnung

C) Ergebnisse

- 1) bei Frühgeborenen und Säuglingen bis zum 6. Lebensmonat
- 2) bei Säuglingen vom 6. bis 12. Lebensmonat
- 3) bei Kleinkindern und Kindern vom 1. bis 6. Lebensjahr
- 4) bei Schulkindern vom 6. bis 14. Lebensjahr
- 5) bei Kindern mit Hyperbilirubinämie
- 6) Untersuchungen der Aktivität der Serumcholinesterase im Liquor cerebrospinalis

D) Diskussion

- 1) der Methode
- 2) Besprechung der gefundenen Ergebnisse

E) Zusammenfassung

F) Literaturverzeichnis

A) Einleitung

1) In den letzten Jahren hat die Bestimmung der Serumcholinesterase durch neue, vereinfachte Verfahren wieder klinisches Interesse gefunden. Früher hatte eine große Anzahl von aufwendigen manometrischen, kolorimetrischen sowie titrimetrischen Bestimmungsmethoden mit den verschiedensten Aktivitätsangaben die Einführung als laborklinische Methode behindert.

1926 entdeckte Plattner (16) die acetylcholinspaltende Wirkung des Blutserums. Acetylcholin wird in Cholin und Essigsäure fermentativ gespalten; das zugehörige Enzym wurde von Stedman (20) als Cholinesterase bezeichnet.

Bei diesen cholinesterspaltenden Cholinesterasen handelt es sich um eine besondere Gruppe innerhalb der Hydrolasen.

Von den einzelnen Cholinesterasen ist die Acetylcholinesterase (Acetylcholinhydrolase E.C.3.1.1.7.) am meisten erforscht. In nahezu allen Geweben vorkommend, findet sie sich besonders in den Erythrocyten, an den Synapsen und motorischen Endplatten der quergestreiften Muskulatur. Ihre wichtigste Funktion ist die hydrolytische Spaltung des Acetylcholins, das damit seine depolarisierende Wirkung einbüßt (9).

Diese Acetylcholinesterase unterscheidet sich von der Serumcholinesterase (SCHE), die im Blut-

plasma, in der Leber, im Pankreas und in anderen glandulären Organen gefunden wird.

Es ist eine Acylcholin- Acylhydrolase (E.C. 3.1.1.8.) mit den Synonyma Pseudocholinesterase, unspezifische Cholinesterase, Plasmacholinesterase, Cholinesterase II, X- Cholinesterase, B- Esterase sowie auch Aliesterase, ferner auch Butyrylcholinesterase, Benzoylcholinesterase, Propionylcholinesterase, wenn die Bezeichnung des Enzyms hauptsächlich von der Wirkungs- und Substratspezifität abgeleitet ist.

Es sind bisher 4 normale, 1 fötales und 1 inkonstantes Isoenzym der Serumcholinesterase gefunden worden (10). Zusätzlich tritt die Serumcholinesterase in zwei genetisch bedingten Varianten auf. Dabei ist die häufige Variante, die 3- 4 % Heterocygote in der weißen Bevölkerung besitzen, im Gegensatz zur normalen Serumcholinesterase fluorid- und dibucainresistent, die seltenere Form zeigt Resistenz nur gegen Fluorid. Ihre Bestimmung erfolgt durch den Dibucain- und Fluorid- Hemmtest.

Die chemische Struktur der Serumcholinesterase konnte bisher noch nicht eindeutig ermittelt werden. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich um ein Mucopolysaccharid mit einem Gehalt von 11% Hexose in der aktivsten Fraktion. Die Angaben über das Molekulargewicht sind unterschiedlich, allgemein wird ein Gewicht von 165 000 angenommen,

während Goedde ein Gewicht von 300 000 erwähnt (2; 8)

Das pH- Optimum liegt zwischen 7,2 und 8,5 bei einer Temperatur von 40° C. Destruktion tritt bei 53° C ein. Die elektrophoretische Lokalisation erfolgt zu 95 % im alpha-2 - Globulin- und zu 5 % im Albumingebiet. Bei dieser Wanderung wird die Cholinesterase durch Acetylneuramin beeinflusst. Die Bildungsstätte der Serumcholinesterase ist die Leber. Diese Annahme stützt sich auf einige aufschlußreiche Beobachtungen, und zwar die tierexperimentelle Leberschädigung mit nachfolgender Hypocholinesterasämie, die auch bei Leberexstirpation und mannigfachen Leberprozessen gefunden wurde, auf die verlangsamte Regeneration der Serumcholinesterase bei Leberkranken nach Gabe von Hemmern, auf die höhere Fermentkonzentration in der Leber im Vergleich zum Serum und die enge Wechselbeziehung zur Albumin- und Globulinsynthese (13).

Unklarheit herrscht über das physiologische Substrat der Serumcholinesterase. Sie spaltet zahlreiche aliphatische und aromatische Cholinester sowie die Ester niederer und höherer Fettsäuren einschließlich der Triglyceride. Als spezifische Substrate finden sich Butyryl- und Benzoylcholin, die von der Acetylcholinesterase nicht gespalten werden. Man glaubt, der physiologische

Zweck der Serumcholinesterase bestehe in einer Art Schutzfunktion gegenüber der Acetylcholinesterase infolge der Spaltung unspezifischen Substrates, wie es im Stoffwechsel anfällt. Außerdem reguliert sie nach neueren Anschauungen zusammen mit einer Acetylase die Homoiostase des freien Cholins (6).

Zu einer einheitlichen Auffassung über den Wert und die Nützlichkeit der Cholinesterasebestimmung im Serum ist man noch nicht gelangt, obwohl in erster Linie Internisten, Chirurgen und Toxikologen interessiert sind, die Serumcholinesterase wegen der Aktivitätsänderungen aus diagnostischen und prognostischen Gründen zu verwenden.

Die pathologischen Zustände, die mit einer Erniedrigung der Enzymaktivität einhergehen, veranlaßten Stefenelli und Wewalka (21), sie in drei Krankheitsgruppen einzuordnen.

Als hervorstechendstes Charakterisikum der ersten Gruppe wird eine allgemeine Stoffwechselminderung erwähnt, vorwiegend als Folge von Ernährungsstörungen. Jede Art von Unterernährung bedingt eine Verringerung der Serumaktivität, die dann besonders auftritt, wenn sich Mangelercheinungen auch klinisch bestätigen lassen. Zunehmende Kachexie bei Karzinomträgern und Phthisikern führt zu einer deutlichen Erniedrigung bzw. zu einem Sturz der Aktivität.

In der zweiten Gruppe sind die allergischen Zustän-

de eingereicht wie Asthma bronchiale, allergische Hautaffektionen, anaphylaktische Reaktionen und Gelenkrheumatismus. Die dritte Gruppe umfaßt Schockerscheinungen, Verbrennungen, traumatische und experimentelle Schockformen, Operationen und Herzinfarkte.

Eine Erhöhung der Serumcholinesteraseaktivität findet man im Rahmen allgemeiner Stoffwechselsteigerungen, z.B. bei der Hyperthyreose und beim nephrotischen Syndrom analog der allgemeinen Erhöhung der Eiweißsynthese (2).

Die Verminderung normaler Enzymaktivität korreliert zum Schweregrad und zur Aktivität der Erkrankung. Wie erniedrigte Werte diagnostische Bedeutung haben können, zeigt die starke Beeinflussung der Cholinesteraseaktivität im Pleuraexsudat von Patienten mit spezifischer Pleuritis oder malignen Lungentumoren (13).

Ohne Kenntnis des Normbereiches der Serumcholinesterase ist eine Aussage über die Altersabhängigkeit nicht möglich. Neben den physiologischen Werten ist es von Interesse, ob eine von Krankheiten nicht beeinflusste Änderung der Serumaktivität mit zunehmendem Alter besteht.

Diese Fragestellung soll bei Kindern von vier verschiedenen Altersgruppen erörtert werden, wobei die erste Säuglinge bis zum sechsten Lebensmonat, die zweite solche bis zu einem Jahr erfaßt. Die dritte Gruppe wird ausschließlich von Kindern von einem

bis sechs Jahren gebildet, während die letzte Gruppe diejenigen Kinder erfaßt, die sechs bis vierzehn Jahre alt sind.

B) Methodik zur Bestimmung der Serumcholinesterase

1) Für die Bestimmung der Aktivität der Serumcholinesterase wurden insgesamt 739 Kinder herangezogen, aus denen pro Altersgruppe je 100 Kinder ausgewählt wurden. Es waren vorwiegend solche, die zur ambulanten Untersuchung in die Klinik kamen; die Bestimmungen erstreckten sich jedoch auch auf stationär behandelte Kinder, deren Erkrankungen keinen Einfluß auf die Serumcholinesteraseaktivität erwarten ließen.

2) Ellman und Mitarbeiter (5) sowie Garry und Routh (7) haben eine Methode vorgeschlagen, die auf dem Nachweis der Hydrolyse von Acetylthiocholin- Jodid mit Dithiobisnitrobenzoesäure beruht.

Der Farbstest von Boehringer, der bei den nachstehenden Untersuchungen verwendet wurde, folgt diesem Prinzip

a) Prinzip

Die Serumcholinesterase katalysiert die Hydrolyse von Cholinestern. Als Substrat für die Spaltung wird Acetylthiocholin- Jodid verwendet, das in Acetat und Thiocholin aufgeschlossen wird. Die freiwerdenden SH- Gruppen von Thiocholin reagieren stöchiometrisch mit 5,5'- Dithiobis- 2- nitrobenzoesäure unter der Bildung von Thionitbenzoesäure. Dabei bildet sich eine intensiv gelbe Farbe, deren Absorptionsmaximum bei etwa 405 nm liegt. Für die Einstellung eines optimalen

pH- Bereiches wird Phosphatpuffer benutzt.

Aus der Geschwindigkeit der Farbbildung, die im Photometer zu messen ist, ergibt sich die Konzentration der Cholinesterase im Serum.

b) Apparaturen und Glaswaren:

Eppendorf- Photometer mit thermokonstantem Küvettenhalter

Filter: Hg 405 nm

Quarzglasküvette: 1 cm Schichtdicke

Inkubator oder Thermalbad (25° C)

Marburg- Mikropipetten (0,02 ml; 0,1 ml)

Meßpipetten mit langgezogener Spitze (3,0 ml)

Stoppuhr

Reagenzien:

Der für 30 Bestimmungen verwendbare Reagenssatz enthält 0,05 M Phosphatpuffer, pH 7,2, und 0,00027 M Dithiobisnitrobenzoesäure (Lösung 1) sowie 0,156 M Acetylthiocholin- Jodid (Lösung 2) (3).

Herstellung der Lösungen:

Phosphatpuffer und Dithiobisnitrobenzoesäure werden mit 100 ml aqu. bidest. gelöst. Verschlossen aufbewahrt sind sie bei einer Temperatur von ca. 4° C 6 Wochen haltbar. Acetylthiocholin- Jodid wird in 3 ml aqu. bidest. gelöst; verschlossen ist es ebenfalls 6 Wochen haltbar.

c) Bestimmungsansatz:

In die Quarzglasküvette werden 3,0 ml der

Lösung 1 pipettiert, 0,02 ml frisches hämolysefreies Serum sowie 0,1 ml Lösung 2 dazugegeben.

Man mischt kurz mit einem Plastikspatel, stellt auf dem Photometer die Extinktion fest, wobei gleichzeitig die Stoppuhr gestartet wird. Die Ablesung wird nach 30, 60, 90 und 120 sec wiederholt. Da die Reaktion streng linear verläuft, ist die in der Zeiteinheit erfolgte Extinktionszunahme ein genaues Maß für die Reaktionsgeschwindigkeit und damit für die Aktivität der Cholinesterase im Serum.

d) Berechnung der Enzymaktivität:

Aus den Extinktionsdifferenzen pro 30 sec wird der Mittelwert gebildet; mit fünf anstatt der empfohlenen drei Ablesungen wurde eine größere Genauigkeit für $\Delta E/30$ sec erzielt. Es erschien zweckmäßig, jedesmal die nichtenzymatische Hydrolyse von Acetylthiocholin zu ermitteln, die mit Wasser anstelle von Serum ausgeführt wurde. Die hierbei in einigen Fällen auftretende Extinktionsdifferenz wurde dann jeweils von der mit Serum gemessenen Extinktionsdifferenz pro 30 sec abgezogen.

Die Werte für die Aktivität der Cholinesterase wurden dabei nach der untenstehenden Formel berechnet.

Der Extinktionskoeffizient von Thionitrobenzoesäure beträgt unter obigen Testbedingungen bei 405 nm $13,3 \text{ cm}^2/\text{Mol}$ (3). Es ist daher bei Einsatz von 0,02 ml Serum und einem Testvolumen von 3,12 ml für die Messung bei 405 nm und 25°C :

$$\Delta E/30 \text{ sec} \times 23400 = \text{Millieinheiten/ ml Serum}$$

Definition der Einheit:

Eine Einheit (U) ist diejenige Enzymmenge, die unter optimalen Bedingungen bei 25° C 1 Mol Substrat in 1 min umsetzt, bezogen auf 1 ml Körperflüssigkeit.

$$1 \text{ Millieinheit (mU)} = 0,001 \text{ U}$$

e) Berechnung der Normalwerte:

Die Berechnung erstreckt sich über 2,5 min; die Extinktionsdifferenzen werden addiert, der aus ihnen errechnete Mittelwert $E/30''$ geht in die Berechnung ein.

Für die statistische Berechnung wird folgende Beziehung zugrundegelegt:

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{x}{n}$$

$$\text{Standardabweichung } s = \sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

, x = die einzelne Bestimmung

$\bar{x}$ = Mittelwert

n = Gesamtzahl der Bestimmungen

Der Mittelwert $\bar{x}$ wurde aus den gefundenen Einzelwerten der Extinktionsdifferenzen bestimmt, wobei er durch die Summe aller Einzelwerte, die durch die Gesamtzahl der Bestimmungen dividiert ist, benannt wird.

Vom gewonnenen Mittelwert ausgehend kann mit

Hilfe einer statistischen Beziehung auf die Streubreite der dem Mittelwert zugrundeliegenden Einzelwerte geschlossen werden. Um die Standardabweichung in Prozent angeben zu können, wird folgende Formel benutzt:

$$V = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

V = Variationskoeffizient in %.

C) Ergebnisse

1) Die erste Untersuchungsreihe betraf Früh- und Neugeborene sowie Säuglinge bis zum vollendeten 6. Lebensmonat (139 Kinder), wobei die Zahl der bis zu drei Monate alten Säuglinge überwog.

In routinemäßigem Rahmen wurde Blut entnommen und die Aktivität der Serumcholinesterase, wie oben beschrieben, ermittelt. Da die Anzahl der Kinder, die zu einer ambulanten Durchuntersuchung vorgesehen waren, für eine bindende Aussage zu gering gewesen wäre, mußten die Untersuchungen auch auf stationär Behandelte ausgedehnt werden. Kinder, bei denen primäre oder sekundäre Leberaffektionen zu einer Aktivitätsminderung der Serumcholinesterase hätten führen können, wurden nicht mit einbezogen.

Die gefundenen Werte für Serumcholinesterase wurden addiert, der aus ihnen errechnete Mittelwert belief sich auf 2158 mU mit einer Standardabweichung von 25,3 %. Im Vergleich zu den Erwachsenenwerten, deren Normalbereich sich nach den Angaben von Weber (24) und von Ellman (5) bei gleichen Testbedingungen zwischen 1900 und 3800 mU erstreckt, ist hier eine deutlich verminderte Enzymaktivität erkennbar. Sie überschreitet allerdings noch eindeutig die untere Grenze des Erwachsenenennormbereichs. Bezogen auf den Mittelwert bei Erwachsenen mit 2850 mU ist der Mittelwert der

Enzymaktivität bei Kindern bis zu sechs Monaten verringert. (siehe Abb. 1) Auffällig war, daß fast alle Säuglinge bis zum 3. Lebensmonat eine merklich niedrigere Cholinesteraseaktivität auswiesen. Die Werte bei den vier, fünf und sechs Monate alten Probanden waren denen der älteren Kinder nahezu angeglichen. Auch Richterich (17) erwähnt eine geringere Konzentration der Cholinesterase in den ersten drei Lebensmonaten. Dieser Meinung schließt sich Wilkinson (29) an, der bei Neugeborenen eine Erniedrigung der Esterasewerte vorfand.

Säuglinge, bei denen eine Austauschtransfusion notwendig wurde, sind ebenfalls in die Untersuchungsreihe miteinbezogen worden, denn beim Ikterus neonatorum fehlt eine Minderung der Aktivität der Serumcholinesterase. Nach Stur und Thalhammer (23) erfolgt die Bildung der Serumcholinesterase bereits pränatal, sodaß die Leberfunktion ungestört ist. Nach ihren Angaben bewegen sich die Werte der Enzymaktivität bei Neugeborenen in 90 % an der unteren Grenze der Erwachsenennorm, nur in 10 % der Fälle finden sich im Nabelschnurblut Neugeborener erniedrigte Enzymaktivitäten. In den Fällen, wo bereits pränatal eine Leberfunktionsstörung auftritt, sind minimale Cholinesteraseaktivitäten zu eruieren.

Die Untersuchungsergebnisse bei den bis zu sechs Monate alten Kindern zeigen, daß die Aktivität der Serumcholinesterase geringgradig erniedrigt ist. (siehe Abb. 1)

2) Im Patientengut der drei folgenden Altersgruppen fanden sich in überwiegendem Maße Kinder mit cerebralen Leiden (Krampfanfälle, Tics, Subduralergüsse, statische und geistige Retardierungen, 21- Trisomien und Hirnatrophien), sowie solche mit Racheninfekten, unklaren Bauchbeschwerden, wobei Hepatitiden durch Transaminasebestimmungen ausgeschlossen waren, leichten Unfällen und Enteritiden.

Aus den 127 Einzelwerten ergab sich ein Mittelwert von 2576 mU. Dieser liegt nur knapp unter den von Weber (24) und Ellman (5) angegebenen Mittelwerten bei Erwachsenen. Der Variationskoeffizient belief sich auf 20,8 %. Eine Trennung nach Geschlechtern wurde nicht durchgeführt.

Aus diesen Werten kann man den Schluß ziehen, daß die Enzymaktivitäten der Kinder im Alter von 7 bis 12 Monaten etwa um 10 % unter dem Erwachsenenmittelwert liegen, sich aber noch eindeutig im 1s- Bereich der Erwachsenennorm befinden. (siehe Abb. 1)

3) Bei der ebenfalls nicht geschlechtsspezifischen Untersuchung von 100 Kindern im Alter von 1 bis 6 Jahren rückt der gefundene Mittelwert noch näher an den der Erwachsenen heran: er beträgt 2657 mU, bei einer Standardabweichung von ± 487 mU. Der Variationskoeffizient beträgt 18,2 %. Im prozentualen Vergleich zum Erwachsenenmittelwert ist eine deutliche Annäherung ersichtlich, denn der Mittelwert dieser

Altersgruppe liegt nur 6,7 % darunter. Eine Aussage über den 2s- Bereich läßt sich nur bedingt machen, da die Standardabweichung mit 18,2 % zu hoch liegt; es sind jedoch Werte zwischen 1700 und 3600 mU als normal anzusehen.

Aus den ermittelten Werten ergibt sich eine nur geringgradige Erniedrigung der Enzymaktivität bei Kindern zwischen ein und sechs Jahren.

4) Die letzte Testgruppe setzte sich aus Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren zusammen. Das Krankengut war auch hier dem der drei vorangegangenen Gruppen angeglichen. Der Mittelwert, der sich hier ergab, war fast identisch mit dem bei der Altersgruppe der Ein- bis Sechsjährigen. Er beträgt 2650 mU, differiert also nur um 7,0 mU von dem oben gefundenen. Die Standardabweichung mit ± 465 mU korrelierte entsprechend einem Variationskoeffizienten von 17,5 % mit den Werten der Erwachsenennorm. Der 2s- Bereich gleicht dem der dritten Gruppe fast vollkommen mit Werten zwischen 1700 und 3600 mU. Der Mittelwert liegt nur um 7 % unter dem der Erwachsenen. (siehe Abb. 1)

Auch in dieser Gruppe der sechs- bis vierzehnjährigen Knaben und Mädchen läßt sich nur eine geringfügige Minderung der Aktivität der Cholinesterase im Serum im Vergleich zu den Enzymaktivitäten bei Erwachsenen nachweisen.

5) Von Interesse war die Frage, ob beim Ikterus neonatorum eine Veränderung der Enzymaktivität feststellbar ist. Zu diesem Zweck wurden 30 Säuglinge mit einer Rh- und ABO- Inkompatibilität untersucht, bei denen eine Austauschtransfusion erfolgen mußte. Die Serumcholinesterase wurde vor und nach dem Austausch bestimmt. Da die Untersuchung an je 15 Knaben und Mädchen erfolgte, konnte auch auf fragliche geschlechtsspezifische Unterschiede geachtet werden. Bei 15 Knaben, bei denen die Transfusion noch nicht erfolgt war, ergab sich ein Mittelwert von 1650 mU und ein 2s- Bereich von 1200 - 2100 mU, also deutlich ermäßigte Werte im Vergleich zu denen der Erwachsenen. Nach Austausch betrug der Mittelwert 1950 mU und lag damit an der unteren Grenze des Erwachsenennormalbereiches.

Bei den Mädchen fanden sich noch niedrigere Enzymaktivitäten; der Mittelwert vor dem Austausch betrug 1500 mU, der 2s- Bereich 1050 bis 1950 mU; eine starke Verringerung der Enzymkonzentration ist auffallend.

Berücksichtigt man nicht den Geschlechtsunterschied, dann ergibt sich ein Mittelwert von 1575 mU. Nach erfolgter Transfusion zeigt sich eine geringfügige Erhöhung des Mittelwertes, der aber mit 1750 mU noch unterhalb der unteren Grenze des Normalbereiches bei Erwachsenen liegt, der 2s- Bereich umfaßt 1250 bis 2250 mU, der Variationskoeffizient beläuft sich auf 19,8 %.

Besonders zu erwähnen ist, daß bei 8 Kindern nach dem Blutaustausch eine Verringerung der Enzymtätigkeit zu messen war, daß also das Blut vor der Transfusion eine größere Cholinesterasekonzentration aufwies. Die Unterschiede lagen zwischen 2 und 15 %.

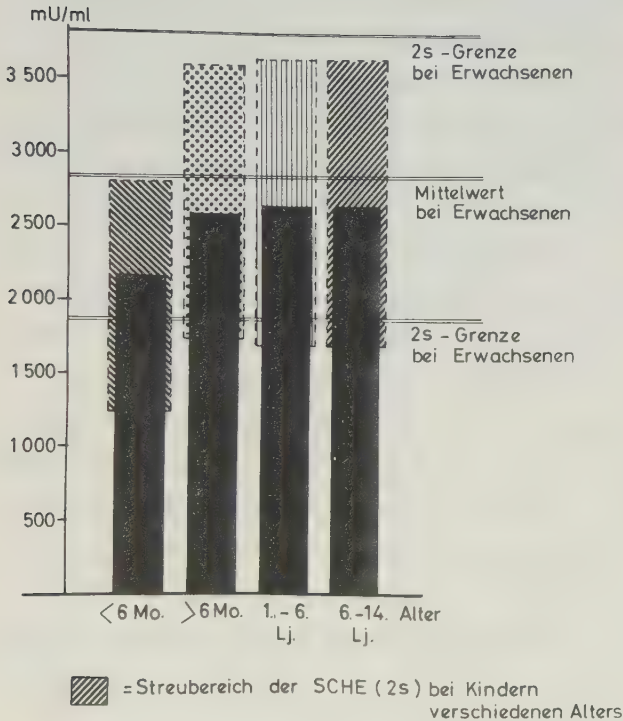
6) Im Liquor cerebrospinalis konnte keine eindeutig meßbare Enzymaktivität nachgewiesen werden; die nichtenzymatische Hydrolyse, die mit Wasser anstelle von Serum durchgeführt wurde, zeigte nahezu die gleichen Werte wie der Liquor. Allerdings kann über die Höhe der Cholinesteraseaktivität keine endgültige Aussage gemacht werden, da die Anzahl des Untersuchungsgutes an Liquor mit 20 Bestimmungen zu gering war. Die durchschnittliche Cholinesteraseaktivität betrug 92 mU, ein Wert, der im Vergleich zu den vorher gefundenen Ergebnissen verschwindend gering ist. Ob sich im Liquor Cholinesterase befindet, läßt sich nicht eindeutig verifizieren, da eine Verfälschung des Ergebnisses durch geringe Blutspuren in Erwägung gezogen werden muß.

Tabelle 1

Alter	Cholinesteraseaktivität (mU/ ml)		
	Mittelwert	Standardabweichung	Variationskoeffizient
0 - 6m	2158	± 574	25,3
6 - 12m	2576	± 535	20,8
1 - 6a	2657	± 487	18,2
6 - 14a	2650	± 465	17,5
Austauschkinder	1750	± 250	19,8

In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Untersuchungen der Cholinesteraseaktivität im Serum bei Kindern zusammengestellt.

Abb. 1



Die Abbildung zeigt die von uns gefundenen Normalwerte der Cholinesterase im Serum bei Kindern verschiedenen Alters, wobei die 2s- Grenzen angegeben sind sowie zum Vergleich die entsprechenden Normalwerte im Erwachsenenalter.

Die Streubereiche der Aktivitätswerte bei Kindern sind jeweils unterschiedlich schraffiert.

D) Diskussion

Die pathophysiologischen Voraussetzungen einer Aktivitätsänderung von plasmaspezifischen Enzymen, zu denen die Cholinesterase gehört (19), sind prinzipiell anderer Natur als beispielsweise die der Transaminasen. Bei letzteren kommt es zu einem Austritt der Indikatorenenzyme Serum-Glutamat- Oxalacetat- Transaminase, Serum- Glutamat- Pyruvat- Transaminase oder Lactatdehydrogenase und Anstieg des Serumspiegels, wenn durch Membranschädigung der Leberparenchymzellen das normale Konzentrationsgefälle zwischen Zelle und Serum nicht mehr aufrechterhalten werden kann; es ist der Ausdruck einer floriden Erkrankung. Im Gegensatz dazu verhilft der Serumcholinesterasetest zu einer grundlegend anderen Information. Durch den chronischen diffusen Leberparenchymschaden ist die synthetische Kapazität der Zellen herabgesetzt, die Aktivität der Serumcholinesterase ist erniedrigt. Diese Enzymaktivität ist ein relativ empfindlicher Gradmesser für das Ausmaß einer Leberparenchymschädigung (25).

Bisher stand eine exakte und zugleich von jedem zu beherrschende Methode zur Messung der Serumcholinesterasekonzentration nicht zur Verfügung. Meist wurden die Konzentrationsbestimmungen nur mit Hilfe eines Papierstreifens (Acholest) durchgeführt. Die so gewonnenen Ergebnisse sind aber nach Vergleichen

von Weber (24) und Pilz (14) mit der photometrischen Bestimmung unzuverlässig, schlecht reproduzierbar und in dem für den klinischen Bedarf knapp unter der Norm liegenden Bereich äußerst ungenau.

De la Huerga (4) entwickelte eine photometrische Methode, die auf der Spaltung von Acetylcholin und der Bestimmung des restlichen Acetylcholins mit Hydroxamsäure basierte und die auch sehr genaue Werte lieferte, jedoch infolge ihrer Umständlichkeit, ihres Zeitaufwandes und der Forderung größter Genauigkeit beim Pipettieren wenig Anklang fand.

Der geschilderte Farbttest, der dem Prinzip von Ellman und Mitarbeitern (5) sowie von Garry und Routh (7) folgt, zeichnet sich durch eine gute Reproduzierbarkeit und leichte Handhabung aus. Die Umsetzungsreaktion verläuft über 3 bis 5 min streng linear; die Extinktionsdifferenzen erreichen dann aber nicht mehr die gleiche Größe, sondern nehmen zusehends ab. Der für die Messung wichtige Bereich weist jedoch strenge Linearität auf. Eine Möglichkeit der ungenauen Ablesung findet sich auch am Photometer, da bei hohen Aktivitäten durch vermehrtes Einsetzen der Stufenschaltung Fehler auftreten können. Individuelle Schwankungen beim Ablesen sind durch wiederholte Bestimmungen eliminierbar, bzw. bei hohen Serumkonzentrationen durch Serumverdünnung. Eine Fehlerquelle liegt in der Lagerung; wenn man Serum bei 0 bis 5°C aufbewahrt, bleibt die Cholinesterase mehrere

Wochen stabil, während beim Einfrieren und Auftauen des Substrates etwa 30 % der Cholinesteraseaktivität verloren gehen (27).

Bei 739 Kindern wurde die Bestimmung der Cholinesterase vorgenommen. Die Frage nach ihrer Altersabhängigkeits läßt folgende Schlüsse zu:

In der Altersgruppe bis zu einem halben Jahr fand sich eine Erniedrigung der Cholinesterasewerte im Vergleich zu den Erwachsenenwerten. Sie ließ sich auf die deutlich erniedrigten Werte im Säuglingsalter bis zum dritten Monat zurückführen, die bei dieser Gruppe den überwiegenden Anteil an den vorgenommenen Bestimmungen hatte.

Bei den übrigen Altersgruppen, von sechs bis zwölf Monaten, von einem bis zu sechs Jahren und bei den Sechs- bis Vierzehnjährigen war eine zunehmende Angleichung an die Erwachsenenwerte erkennbar. Geschlechtsspezifisch gesonderte Untersuchungen erfolgten nur bei Kindern mit Austauschtransfusionen, die eine eindeutige, geschlechtsunabhängige Verminderung der Enzymtätigkeit aufwiesen.

Große Widersprüchlichkeit herrscht in der Frage der Altersabhängigkeit und der Geschlechtsbedingtheit bei den verschiedenen Autoren. Differente Serumwerte lassen zudem den Normalbereich als nicht ausreichend und relativ groß erscheinen.

Die frühere Ansicht, die Serumcholinesteraseaktivi-

tät bleibe bei Gesunden mit normaler Stoffwechsel-
lage konstant, wobei alters- und geschlechtsbeding-
te Schwankungen nicht aufträten, mußte korrigiert wer-
den. Während Klugmann (12) trotz umfangreicher Un-
tersuchungen keine Beziehungen von Alter, Geschlecht,
Körpergewicht und Ernährung zur Cholinesteraseakti-
vität als gesichert ansieht, vermutet Rieder (18)
eine geringe geschlechtsbedingte Differenz, wobei
bei Frauen mit zunehmendem Alter eine Tendenz zu
höheren Werten sichtbar wird. Demgegenüber betont
Kuntz (13) eine Konstanz der Cholinesteraseaktivi-
tät vom dritten Lebensmonat bis ins Senium, wobei
tages- und jahreszeitliche Schwankungen sowie al-
ters-, geschlechts- und ernährungsbedingte Unter-
schiede nicht nachgewiesen werden konnten. Auch Rich-
terich (17) und Wiesmann (28) teilen diese Auffassung.
Letzterer weist noch auf eine Erniedrigung der En-
zymaktivität während der Schwangerschaft hin. Zu ähn-
lichen Ergebnissen kommt Stojanov (22), der bei Früh-
geburten und im Fruchtwasser eine Erniedrigung der
Esterasewerte feststellt. Auf signifikante Geschlechts-
unterschiede der Cholinesteraseaktivität wiesen Hei-
necker und Losse (11) hin. Der Durchschnitt der En-
zymtätigkeit sei dabei bei Frauen größer als bei
Männern, und mit fortschreitendem Alter manifestiere
sich ein Absinken des Serumspiegels. Im Gegensatz da-
zu sind nach Rieder (18) bei Frauen unter vierzig
Jahren niedrigere Werte als bei Männern und Frauen

höheren Alters feststellbar. Von Zeller (30) wurden unwesentliche alters- und geschlechtsabhängige Differenzen gefunden. Bei Frauen soll zu Beginn der Menarche der Mittelwert um etwa 10 % fallen und nach dem Klimakterium wieder ansteigen. Hingegen ist bei Männern erst nach dem 6. Lebensjahrzehnt ein allmählicher Abfall der Serumcholinesteraseaktivität festzustellen. Nach Augustinsson (1) gibt es keine Unterschiede im Esterasespiegel vor der Sexualreife. Stur und Thalhammer (23) sahen bei Neugeborenen geringfügige Erniedrigungen, im überwiegenden Maße bewegten sich die Werte an der unteren Grenze der Erwachsenennorm. Beim Ikterus neonatorum fehlte nach ihren Angaben eine Minderung der Aktivität.

Die Angaben sind also sehr widersprüchlich; ein Vergleich ist zusätzlich erschwert durch die uneinheitliche Methodik. Deshalb ist es auch sehr schwierig, allgemeingültige Grenzen für die Enzymaktivität der Serumcholinesterase bei Kindern aufzustellen und Vergleiche zu ziehen. Vom Alter des jeweiligen Kindes läßt sich somit ableiten, ob die Aktivität der Serumcholinesterase als pathologisch oder normal zu beurteilen ist. (siehe Tabelle 1)

Während Werte bei Säuglingen bis 1300 mU im unteren und 2800 mU im oberen Bereich als noch normal anzusehen sind, gelten Werte unter 1000 mU und über 3300 mU als eindeutig pathologisch.

Für Säuglinge ab viertem Monat und fortlaufend bis zum ersten Lebensjahr verschiebt sich der Normalbereich nach oben. Er nähert sich bereits der Erwachsenenorm, die von den Kindern ab einem Jahr bis zur Schulreife sowie von den Sechs- bis Vierzehnjährigen nahezu erreicht wird.

Bei diesen Altersgruppen kann eine Aktivität der Serumcholinesterase als normal erachtet werden, wenn sie in einem Bereich von 1700 mU bis 2100 mU liegt. Werte darunter oder darüber sind pathologisch, vor allem, wenn sie unter 1500 mU und über 3800 mU liegen. Je nach Schweregrad einer Leberparenchymschädigung stellen sich dann entsprechend erniedrigte Werte ein.

Es soll nochmals darauf hingewiesen werden, daß Veränderungen der Serumcholinesteraseaktivität ganz andere Ursachen zugrundeliegen als den Abweichungen der meisten übrigen Enzymsysteme im Serum.

Während bei Transaminasenaktivitätsänderungen Störungen im Konzentrationsgefälle zwischen Zelle und Serum die Ursache sein können, sinkt der Serumcholinesterasespiegel nur dann ab, wenn die Leber durch Erkrankungen so geschädigt wird, daß Ausfälle in ihrer Funktion auftreten. Weber (24) hat die Serumcholinesterase als einen "sensiblen Funktions- und Leistungsparameter" bezeichnet, der vom Verhalten der Transaminasen unabhängig ist.

Für die praktischen Belange gilt, daß eine Serumaktivität im Normbereich die Diagnose einer schweren funktionellen Leberparenchymschädigung nicht zuläßt. Eine deutliche Abweichung der Serumcholinesterase von der Norm läßt auf Störung einzelner oder zahlreicher Leberfunktionen schließen, als Folge einer autochthonen Erkrankung oder einer anderen Ursache, die sekundär eine Leberschädigung nach sich zieht. Jedoch kann auch hier nicht differentialdiagnostisch zwischen hepatogenem oder posthepatischen Ikterus unterschieden werden (24).

Bei der komplikationslos verlaufenden Virushepatitis werden selten größere Abweichungen von der Norm beobachtet, eine deutliche Erniedrigung der Enzymwerte läßt auf einen schweren Verlauf schließen (24).

Meist sinkt der Cholinesterasespiegel erst nach einer Krankheitswoche ab und ist im weiteren Verlauf Schwankungen unterworfen (27).

Bei den chronischen Hepatitiden ohne cirrhotischen Umbau mit klinisch und laborchemisch uncharakteristischem Verlauf kommt es nicht zu einer signifikanten Erniedrigung der Serumwerte (26).

Bei Lebercirrhose und anderen chronischen Leberkrankheiten ist die Esterasebestimmung von größtem Wert, da die Enzymwerte hier deutlich die Schwere des Leberschadens widerspiegeln und Rückschlüsse auf das noch leistungsfähige Restparenchym zulassen. Weidemann und Nöcker (26) empfehlen jedoch die Be-

stimmung der Serumcholinesterase nur als zusätzliches Diagnostikum neben einer perkutanen Leberbiopsie.

Bei akuten Gallenwegserkrankungen bleibt die Aktivität nahezu ungestört erhalten, eine Hypocholinesterasämie zeigt hier eine beginnende Schädigung der Leberzellen infolge des chronisch-rezidivierenden Verlaufs an.

Maligne Gallenwegserkrankungen verursachen, wie alle neoplastischen Prozesse, eine sichere Aktivitätsminderung der Serumcholinesterase, während nicht metastasierende Malignome kaum mit einer Herabsetzung der Enzymkonzentration einhergehen (25).

Bei portaler Hypertension finden sich normale oder nur geringfügig erniedrigte Werte als Folge einer leichten Leistungsinsuffizienz bei Lebercirrhose (24).

Dabei spiegelt die Enzymkonzentration die Schwere des Verlaufes wider. Dekompensierte Herzkrankheiten mit

Leberstauung weisen erniedrigte Esterasewerte - entsprechend der Stärke und der Dauer der Stauung - auf. Mit zunehmender Kompensation steigt der Enzymspiegel wieder an, bis in den Normalbereich (27).

Infektiös-toxische Leberschädigung durch chronische Infekte wie Pyelonephritis, Tuberkulose, Vergiftungen und rheumatische Erkrankungsformen gehen mit ausgeprägter Hypocholinesterasämie einher (24).

Hier sagen die Transaminaseaktivitäten wenig aus, sodaß die Bestimmung der Serumcholinesterase eine

wertvolle Ergänzung darstellt.

Bei Patienten mit Mangelernährung, Verbrennung, Anämie, Fieber, Allergie und Myxödem sowie nach Röntgenbestrahlung zeigen sich auch verminderte Enzymwerte im Serum (13).

Eine Hypercholinesterasämie wird weitaus seltener beobachtet.

Bei Leberverschattung wird ein deutlicher Anstieg der Esterasewerte gemessen. Somit wird der Serumcholinesterasespiegel zu einem wichtigen Hilfsmittel zur Diagnose einer beginnenden oder bestehenden Leberschattung.

Ebenfalls zu einem ausgeprägten Anstieg der Serumcholinesterasewerte, die das Doppelte der Norm erreichen können (2; 27), führen Erkrankungen mit Störung des Proteinstoffwechsels. Die bei proteinurischen Nierenerkrankungen gesteigerte Albuminsynthese wird von einer deutlich erhöhten Serumcholinesterase-Synthese begleitet (12); da das Molekül infolge seiner Größe nicht über die Nieren ausgeschieden werden kann, kommt es zu einer Anreicherung im Serum (13). Besteht jedoch bei einer Nierenschädigung gleichzeitig eine Leberkrankheit, kann der Enzymspiegel erniedrigt sein (27).

Eine vermehrte Fermentaktivität wird auch bei Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Adipositas, M. Cushing (13), Hyperlipämie sowie manisch depressiver

Psychose, Neurosen, Schizophrenie und Meningitis gefunden. Während einer Leukämiebehandlung tritt ebenfalls eine erhöhte Enzymkonzentration auf (29), wie auch bei Therapie mit anabolen Hormonen im Rahmen einer allgemeinen Steigerung der Eiweißsynthese eine Vermehrung der Cholinesterase im Serum gefunden wird.

E) Zusammenfassung

In vier Altersgruppen, die je 100 Kinder im Alter von ein bis sechs Monaten, von einem halben bis zu einem Jahr, vom ersten bis zum sechsten Lebensjahr und von Beginn des siebten bis einschließlich des vierzehnten Lebensjahres umfaßten, wurde die Altersabhängigkeit der Aktivität der Serumcholinesterase untersucht. Die Bestimmungen wurden mit einem einfachen Farbtest vorgenommen bei einer Wellenlänge von 405 nm.

Frühgeborene und Säuglinge bis zum sechsten Lebensmonat wiesen erniedrigte Werte auf, die mit 2158 mU jedoch noch im unteren Bereich der Normalwerte bei Erwachsenen lagen. Die Streubreite ist sehr groß in diesen Altersgruppen, es dürfen aber Werte unter 1000 mU und über 3300 mU als eindeutig pathologisch gelten.

Bei den übrigen drei Altersgruppen zeigt die Aktivität der Serumcholinesterase mit zunehmendem Alter eine immer stärkere Angleichung an die Erwachsenenwerte; der Normalbereich für Kleinkinder wurde mit 1700 mU als unterer und 3600 mU als oberer Grenze gefunden. Diese Werte gelten auch für Schulkinder. Eindeutig pathologische Werte sind hier solche unter 1500 mU und über 3800 mU. Die Untersuchung der Serumcholinesterase stellt nach dieser Methode eine wertvolle Bereicherung der Labordiagnostik in-

sofern dar, als vor allem chronisch verlaufende Leberparenchymschäden gut erfaßt werden können, wobei die Werte der Serumcholinesterase über die Schwere der Leberschädigung aussagen und Rückschlüsse auf das noch leistungsfähige Restparenchym zulassen.

Man sollte daher diese Enzymbestimmung in das Enzymmuster miteinbeziehen.

F) Literaturverzeichnis

1. AUGUSTINSON, K.B.

The Normal Variation of Human Blood
Cholinesterase Activity

Act. Physiol. Scand. 35, 1

P.A. Nastedt o. Söner, Stockholm (1955)

2. BAITSCH, H., H.W. GOEDDE und K. BROSS

Klinik und Genetik der Pseudocholin-
esterasen

Verh. Dtsch. Wschr. 70 531 (1964)

3. BOEHRINGER, C.F. und SÖHNE

Cholinesterase- Testfibel: Klinik und Labor

Biochem. Abtlg. C.F. Boehringer u. Söhne,
Mannheim

4. DE LA HUERGA, J., C. YESINICK and H. POPPER

Colorimetric Method for Determination
of Serum Cholinesterase

Am. clin. Path. (Baltimore) 22 1126

5. ELLMAN, G.L., K.D. COURTENAY, V. ANDRES and
R.M. FEATHERSTONE

A New and Rapid Colorimetric Determination
of Acetylcholinesterase Activity

Biochem. Pharmacol. 7, 2 88 (1965)

6. FUNNEL, H.S. and W.T. OLIVER

Proposed Physiological Function for Plasma-
cholinesterase

Nature (London) 208 689 (1965)

7. GARRY, P.J. and J. ROUTH
A Micromethod for Serum Cholinesterase
Clin. Chem. 11, 91 (1965)
8. GOEDDE, H.W., A. DOENICKE und K. ATLAND
Pseudocholinesterasen
Springer- Verlag: Berlin- Heidelberg-
New York (1967)
9. GÜRTNER, Th.
Über Differenzierung und Herkunft der
Serumcholinesterase des Menschen
Fortschr. Med. 85, 471 (1967)
10. HARRIS, H., D.A. HOPKINSON and E.B. ROBSON
Two- dimensional Electrophoresis of
Pseudocholinesterase Components in
Normal Human Serum
Nature (London) 196, 1296 (1963)
11. HEINECKER, R.H. und H. LOSSE
Cholinesteraseaktivität des Serums und
vegetative Tonuslage
Klin. Wschr. 33, 870 (1955)
12. KLUGMANN, H.J. und K. HAMSCH
Die klinische Bedeutung der Cholinesterasen
Dtsch. Gesundh. Wes. 20, (1965)
13. KUNTZ, E.
Die Bestimmung der Serumcholinesterase-
aktivität bei Kranken mit unspezifischen,

tuberkulösen und mit malignen Lungen-
veränderungen

Med. Welt 46, 2466 (1964)

14. PILZ, W.

Die Cholinesterasen des menschlichen
Serums unter besonderer Berücksichtigung
neuester Ergebnisse

Zschr. klin. Chem., Biochem. 5, 1 (1967)

15. PILZ, W., JOHANN, und E. STELZL

Untersuchung über die Acetylcholinester-
ase im menschlichen Vollblut und Routine-
methode zu deren Bestimmung

Klin. Wschr. 43, 1227 (1965)

16. PLATTNER, F.

Der Nachweis des Vagusstoffes beim Säuge-
tier

Pflugers Archiv für die gesamte Physiologie
des Menschen und der Tiere, Julius Springer-
Verlag 214, 112 (1926)

17. RICHTERICH, R.

Enzymdiagnostik für den praktischen Arzt
Serumcholinesterase

Praxis, Schweiz. Rundsch. Med. 24, 624 (1961)

18. RIEDER, H.P.

Zur Bestimmung des Cholinesterasegehaltes
menschlicher Seren mittels Indikatorpapier
(Acholest)

Schweiz. Med. Wschr. 95, 969 (1965)

19. SCHMIDT, E. und F.W. SCHMIDT

Arzt und Enzyme

Broschüre der Biochemischen Abteilung

C.F. Boehringer u. Söhne, Mannheim

Grundfragen der Enzymdiagnostik

Broschüre der Biochemischen Abteilung

C.F. Boehringer u. Söhne, Mannheim

20. STEDMAN, Ed., E. STEDMAN and L. EASON

Choline Esterase

Biochem. Journ. (London) 6, 2056 (1932)

21. STEFFENELLI, N. und F. WEWALKA

Die klinische Bedeutung der Aktivitätsbestimmung der Serumcholinesterase

Act. hepatosplenol. 1, (1961)

22. STOJANOV, S.

Cholinesterase im Fruchtwasser

Zentralbl. Gynäk. 52, 1844 (1964)

23. STUR, O. und O. THALHAMMER

Die Serumcholinesterase beim Neugeborenen

Wien. Zschr. Inn. Med. 1, 31 (1961)

24. WEBER, H.

Rasche und einfache Ultramikromethode zur Bestimmung der Serumcholinesterase

Dtsch. Med. Wschr. 43, 1927 (1966)

25. WEIDEMANN, H.

Über die Serumcholinesteraseaktivität
bei inneren Krankheiten

Med. Welt (N.F.) 17, 1575 (1966)

26. WEIDEMANN, H. und J. NÖCKER

Zur Differentialdiagnose zwischen
chronischer Hepatitis und Fettleber

Münchn. Med. Wschr. 107, 211 (1965)

27. WENDT, F.

Diagnostische Bedeutung der Cholin-
esterase

Therapiewoche 16, 1248 (1966)

28. WIESMANN, U.

Klinische Bedeutung der Plasmacholin-
esterasen

Schweiz. Med. Wschr. 97, 422 (1967)

29. WILKINSON, J.H.

An Introduction to Diagnostic Enzymo-
logy

Edward Arnold (Publishers) Ltd. (London)
193 (1962)

30. ZELLER, A.

Fermentchemische Veränderungen in der
Schwangerschaft und ihre Verwendung
zur Schwangerschaftsdiagnose

Helv. clin. act. 8, 177 (1942)

Herrn Prof. Dr. med. A. W i n d o r f e r
danke ich für die Übernahme des Correferates sowie
für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. F.C. S i t z m a n n
bin ich zu ganz besonderem Dank verpflichtet für die
Überlassung des Themas. Er hat mir mit freundlichem
Rat und wertvollen Hinweisen geholfen.

Lebenslauf

Am 4. August 1944 wurde ich, Günter Rudolf Hermann Chrobok, als Sohn des Lungenfacharztes Dr. med. Rudolf Chrobok und seiner Ehefrau Waltraud, geb. Lonies, in Stadt- Olbersdorf/Sudeten, geboren.

Nach der Aussiedlung kam ich 1947 nach Neustadt/Aisch, wo ich nach Besuch von Volks- und Oberschule am 17. 7. 1963 das Reifezeugnis des Humanistischen Gymnasiums erhielt.

Nach der Erstimmatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen- Nürnberg im Wintersemester 1963/64 bestand ich am 2. November 1964 das Vorphysikum und am 7. Mai 1966 die ärztliche Vorprüfung. Anschließend studierte ich je ein Semester in Wien und in Graz Medizin.

Nach meiner Rückkehr an die Universität Erlangen- Nürnberg beendete ich am 28. Februar 1969 mein Studium. Am 22. Juli 1969 bestand ich das Medizinische Staatsexamen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
